

## **Avaliação da eficácia de bacteriófagos isolados de esgoto hospitalar no combate a infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae***

Pereira, ALP.<sup>1</sup>; Bossonaro, MCS<sup>1</sup>; Portela, AJP<sup>1</sup>; Lopes, MDA<sup>1</sup>; Mascarenhas, PVR<sup>1</sup>; Wambier, FR<sup>1</sup>; Silva, NO<sup>2</sup>; Paes, HC<sup>2</sup>; Leite, GFM<sup>1</sup>; Derengowski<sup>1</sup>, LS.

<sup>1</sup>Colégio Militar de Brasília; <sup>2</sup>Universidade de Brasília - lorena.bio@gmail.com

**Resumo:** A emergência de infecções bacterianas resistentes a antibióticos é uma das maiores ameaças à saúde pública global. Resultado do uso excessivo e inadequado de antibióticos, mutações genéticas e transferência horizontal de genes entre bactérias, estima-se que infecções causadas por bactérias multirresistentes foram causa da morte de aproximadamente 5 milhões de pessoas em 2019, número que dobrará até 2050 (1). Dentre essas bactérias, destaca-se *Klebsiella pneumoniae*, patógeno crítico prioritário segundo a Organização Mundial da Saúde (2). Nesse cenário, a fagoterapia, que consiste no uso de vírus bacteriófagos, vem se destacado como uma estratégia alternativa promissora no combate às superbactérias (3). Com base nisso, o objetivo do nosso trabalho foi avaliar o potencial de bacteriófagos previamente isolados de esgoto hospitalar quanto à capacidade de infectar diferentes isolados clínicos de *K. pneumoniae* e quanto à eficácia no combate a esse patógeno em modelo de infecção *in vivo*. Para tanto, 38 isolados clínicos de *K. pneumoniae* oriundos do Hospital universitário de Brasília e cedidos pela professora Ana Gales da Universidade Federal de São Paulo foram submetidos à infecção por 4 bacteriófagos isolados de filtrado de esgoto hospitalar. Além disso, esses bacteriófagos foram empregados em um ensaio de evolução *in vitro*, visando a obtenção de novas variantes de fagos. Posteriormente, larvas de *Galleria mellonella* foram infectadas com *K. pneumoniae* e tratadas com os bacteriófagos, no intuito de mimetizar a fagoterapia. Por fim, após adição de bacteriófagos a uma cultura bacteriana, foi realizada uma cinética visando detectar a presença de fagos no meio a cada 10 minutos para determinação do período de eclipse viral. Dos 38 isolados clínicos de *K. pneumoniae* avaliados, 26 foram suscetíveis a ao menos um dos nossos fagos. Utilizando-se os mixes de fagos obtidos após ensaio de evolução *in vitro*, restaram apenas 7 isolados bacterianos refratários. Além disso, os bacteriófagos K23, K75 e K79 foram eficazes no combate a *K. pneumoniae* em modelo de infecção *in vivo* em *Galleria mellonella*, proporcionando uma sobrevida significativa para larvas infectadas. O fago A2, além de apresentar um espectro de hospedeiro bastante restrito, não foi eficiente no combate a *K. pneumoniae* em modelo de infecção *in vivo*. Após avaliação da cinética de infecção dos bacteriófagos estudados, verificou-se que o processo de adsorção/infecção do fago A2 é bastante lento, o que pode explicar sua ineficácia no tratamento de larvas de *G. mellonella* infectadas com *K. pneumoniae*. Já o tempo de adsorção/infecção dos bacteriófagos K23, K75 e K79 varia entre 10 a 30 min e o período de eclipse é de cerca de 10 a 20 min. Esses resultados sugerem que os fagos K23, K75 e K79 são candidatos promissores para uso em fagoterapia no combate a isolados multirresistentes de *K. pneumoniae*.

Palavras-chaves: Fagoterapia; Bactérias Multirresistentes; *Galleria mellonella*.

### **Referências bibliográficas**

- (1) Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., ... & Tasak, N. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The lancet*, 399(10325), 629-655.
- (2) WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BYNC-SA 3.0 IGO.
- (3) Kakasis, A., & Panitsa, G. (2019). Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. *International journal of antimicrobial agents*, 53(1), 16-21.